

Absender:

The International PBC Summit
c/o The PBC Foundation
Unit 1, Dunfermline Business Centre
Izatt Avenue
Dunfermline, Fife, KY11 3BZ
United Kingdom

Per E-Mail:

European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use

Dr Bruno Sepodes (bsepodes@ff.ulisboa.pt)

Dr Joachim Musaus (joachim.musaus@ema.europa.eu)

Food and Drug Administration, Division of Hepatology and Nutrition

Dr Frank Anania (frank.anania@fda.hhs.gov)

Health Canada

Dr Supriya Sharma (supriya.sharma@hc-sc.gc.ca)

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Dr Greeves Kondowe (greeves.kondowe@mhra.gov.uk)

Norwegian Medical Products Agency (NOMA) post@noma.no

Dr. Marit Hystad (Marit.Hystad@dmp.no)

CC: Nye Metoder (nyemetoder@helse-sorost.no)

CC: Professor, Dr. (bjorn.egil.vikse@helse-vest.no)

Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products

Dr Eveline Trachsel (eveline.trachsel@swissmedic.ch)

Patientinnen und Patienten mit PBC bitten um Ihre Zusammenarbeit bei der Schaffung eines Weges zur vollständigen Zulassung von Zweitlinientherapien ohne langfristige placebokontrollierte klinische Studien

Sehr geehrte Sepodes, Musaus, Anania, Sharma, Kondowe, Hystad, and Trachsel

Der **International PBC Summit** bittet Sie dringend um Ihre Zusammenarbeit, um eine Lösung für die Überführung der bedingten beziehungsweise beschleunigten Zulassung in eine reguläre beziehungsweise vollständige Zulassung von Zweitlinientherapien für die primär biliäre Cholangitis (PBC) zu finden. Der **International PBC Summit** ist ein von Patientinnen und

Patienten geführtes Konsortium von Menschen, die sich für eine Verbesserung des Lebens von Patientinnen und Patienten mit PBC einsetzen. Ihm gehören Patientinnen und Patienten, Patientenvertretungsorganisationen, Forschende aus dem akademischen Bereich, medizinische Fachkräfte sowie Vertreterinnen und Vertreter der Industrie aus sechs Kontinenten an. Zu den Teilnehmenden zählen Personen und Organisationen aus Kanada, der Europäischen Union, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten. Weitere Einzelheiten finden Sie in Anhang 1.

Zum Hintergrund: PBC ist eine lebenslang bestehende autoimmune cholestatische Lebererkrankung, die ohne wirksame Kontrolle zu fortschreitender Fibrose, Leberzirrhose, Lebertransplantation und vorzeitigem Tod führen kann. PBC betrifft überwiegend Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren; die weltweiten Inzidenzraten liegen zwischen 0,84 und 2,75 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen.

Bereits in frühen Krankheitsstadien stellt PBC für viele, wenn auch nicht für alle Betroffenen, eine erhebliche Belastung dar. Patientinnen und Patienten mit PBC berichten im Vergleich zu Kontrollpopulationen über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), mit weitreichenden Auswirkungen auf die psychische, soziale, emotionale und körperliche Gesundheit. Zentrale und periphere Fatigue sowie Pruritus gehören zu den am stärksten beeinträchtigenden Symptomen und schränken die Lebensqualität und die Funktionsfähigkeit im Alltag erheblich ein.

Obwohl PBC eine seltene Erkrankung ist, ist sie in den Statistiken zu Lebertransplantationen überproportional vertreten, insbesondere aufgrund des weiterhin bestehenden ungedeckten medizinischen Bedarfs. Das Leben mit PBC stellt für Patientinnen und Patienten sowie für unsere Familien und betreuenden beziehungsweise pflegenden Angehörigen eine größere Belastung dar als das Leben mit anderen autoimmunen Lebererkrankungen. Schreitet die Erkrankung zu einer Leberzirrhose und anschließend zu einer Dekompensation fort, leiden die Betroffenen unter einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität, einer immensen Symptombelastung und der psychischen Belastung, die mit ihrer verschlechterten Prognose verbunden ist. (Literaturangaben finden sich in Anhang 3.)

Beim **International PBC Summit 2026** im April haben wir festgestellt, dass es notwendig ist, mit den Gesundheits- und Zulassungsbehörden in einen Dialog zu treten, um einen für alle Seiten akzeptablen weiteren Weg zu vereinbaren.

Wir, Patientinnen und Patienten mit PBC sowie unsere Teams aus medizinischen Fachkräften und Patientenorganisationen, sind uns bewusst, dass die Zulassungsbehörden randomisierte, placebokontrollierte interventionelle klinische Studien als Goldstandard der Evidenz betrachten. Ebenso verstehen wir, dass Studien, in die Real-World-Daten einbezogen werden, ein gewisses Maß an Unsicherheit beinhalten, da die festgestellten Effekte trotz stetig verbesserter statistischer Methoden immer einen gewissen Grad an Confounding enthalten

werden, der sich aus der gemeinsamen Bewertung der Behandlungsentscheidung und des Behandlungseffekts ergibt. Wir wissen außerdem, dass die Zulassungsbehörden bei anderen, noch selteneren Orphan-Indikationen regulatorische Flexibilität genutzt haben, um solche Daten bei regulatorischen Entscheidungen zu berücksichtigen.

Als Gemeinschaft vertreten wir nach sorgfältiger Abwägung und auf Grundlage der in Abschnitt 1.1 der beigefügten EASL-AASLD-Delphi-Konsensserklärung beschriebenen Evidenz die Auffassung, dass der klinische Nutzen einer auf die Senkung der alkalischen Phosphatase (ALP) ausgerichteten Therapie bei PBC hinreichend belegt ist. Wir akzeptieren die in diesen Studien verbleibende Unsicherheit aufgrund möglichen Confoundings.

Nicht akzeptieren können wir hingegen, über längere Zeit mit hohen ALP- und/oder Bilirubinwerten leben zu müssen, angesichts des dokumentierten und realen Risikos, dass unsere PBC zu einer Leberdekompensation fortschreitet, eine Lebertransplantation erforderlich wird oder wir an der Erkrankung versterben, während wir im Placeboarm einer Langzeitstudie keine wirksame Zweitlinientherapie erhalten.

Wir sind überzeugt, dass die Zulassungsbehörden und Unternehmen die vorhandene Evidenz und deren Einschränkungen in der Produktinformation angemessen darstellen können, sodass wir als Patientinnen und Patienten gemeinsam mit unseren behandelnden medizinischen Fachkräften die richtigen Therapieentscheidungen treffen können.

In unserem täglichen Leben erleben wir die Wirkungen eines Arzneimittels niemals isoliert; wir leben stets mit den kombinierten Auswirkungen der Entscheidung, ein Arzneimittel einzunehmen, und seiner Wirkung. In diesem Sinne bilden die in Real-World-Studien beobachteten Effekte unsere tatsächliche Lebensrealität genauer ab. Dies stellt selbstverständlich sowohl eine Chance als auch eine Herausforderung dar. Der derzeitige Ansatz mit placebokontrollierten Bestätigungsstudien zur Behandlung von PBC ist jedoch nicht umsetzbar und lässt uns ausschließlich mit Herausforderungen zurück, von denen die meisten kaum zu überwinden sind.

Wir bitten die Zulassungsbehörden daher, gemeinsam mit Patientinnen und Patienten, Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie unseren Partnern aus Wissenschaft und Industrie nicht placebokontrollierte Studiendesigns für konfirmatorische Studien bei PBC zu vereinbaren, wie sie in Abschnitt 2 der beigefügten Konsensserklärung empfohlen werden. Diese Studiendesigns werden es uns als Patientinnen und Patienten ermöglichen, an solchen Studien teilzunehmen, und wir sind überzeugt, dass sie Ihnen zugleich ermöglichen werden, auf Grundlage der erzielten Ergebnisse regulatorische Entscheidungen zu treffen.

Wir bitten Sie respektvoll darum, sich mit ausgewählten Vertreterinnen und Vertretern der Patientengemeinschaft zu treffen, um dieses Anliegen gemeinsam weiter voranzubringen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit in dieser Angelegenheit. Für Erläuterungen oder die Beantwortung etwaiger Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

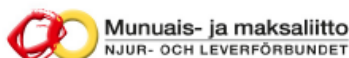
Die unterzeichnenden Patientenvertretungsorganisationen

Contact: robert@pbcfoundation.international

Asociación Albi-
España
Italy AMAF APS
Australia Liver Foundation
Botswana Organisation for
Rare Diseases (BORDIS)
Casa Hunter
CBP Portugal
Croatian Rare Liver Foundation
Deutsche Leberhilfe e.V.

Dutch Liver Patients
Association (NLV)
The Finnish Kidney and
Liver Association
Forening for Autoimmune
Leversykdommer (FAL)
Fundacion Sayani
Hepactive
Hepatitis Hilfe
Hetz

Leverforenigen Denmark
Liver Patients International
Mijnlever
PBC Föreningen Sverige
PBC Foundation
SLAP
Swiss HePa - Swiss Liver
Patients Association
Friends of PBC Foundation

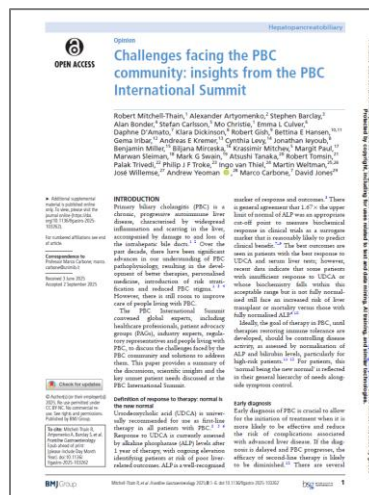


Anhang 1 International PBC Summit

Der **International PBC Summit** ist eine jährlich stattfindende internationale Veranstaltung, die für ihren einzigartigen Ansatz anerkannt ist: Sie bringt alle Interessengruppen der PBC-Community zusammen, um ungedeckte Bedarfe zu identifizieren und sinnvolle Lösungen zu ermöglichen. Der Summit verfolgt bewusst einen mutigen und unkonventionellen Ansatz, der den Teilnehmenden im Raum mehr Einfluss gibt als den Personen auf der Bühne. Es handelt sich um eine in besonderem Maße gemeinschaftliche und interaktive Veranstaltung.

Beim **International PBC Summit** begegnen sich alle Teilnehmenden auf Augenhöhe: Nachnamen, Positionen, Titel oder auch Unternehmenszugehörigkeiten spielen keine Rolle. Wir kommen als Expertinnen und Experten zusammen und bringen unser gemeinsames Wissen ein, um das Leben der von PBC betroffenen Menschen zu verbessern. Beim Summit liegt die Entscheidungsmacht nicht am Rednerpult, sondern bei den Teilnehmenden selbst: Sie entscheiden, wie es weitergeht und an welchen Themen im Laufe des Jahres gearbeitet werden soll. Jede und jeder kann am Rednerpult oder auch in den Gruppendiskussionen Gedanken und Ideen einbringen, deren jeweiliger Wert dann gemeinsam erörtert werden kann. Es gibt einen vorgesehenen Ablauf, doch die inhaltliche Agenda wird im Verlauf der Veranstaltung von den Teilnehmenden des Summit selbst bestimmt.

Das beigefügte Paper mit dem Titel „**Challenges facing the PBC community: insights from the PBC International Summit**“ enthält eine Zusammenfassung der Diskussionen, wissenschaftlichen Erkenntnisse und wichtigsten ungedeckten Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten, die beim **2025 PBC International Summit** erörtert wurden.



b. Alternative Studiendesigns ohne langfristige Placebo-Behandlung (Abschnitt 2)

[illegible]

Journal Pre-proof

Longitudinal health-related quality of life and associated factors in autoimmune liver diseases

Dani R., Viza Patezaru-Banu, Natalia Riquelme-Arenilla, Victoria Alcala-Rodrigo, Ana-Mariana Flores, Romelia Barrio, Aida Medeiros-Morales, Leonardo Sierra, Bohrer-Saberi

DOI: [10.1016/j.hepat.2024.102348](https://doi.org/10.1016/j.hepat.2024.102348)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hepat.2024.102348>
Reference: <https://doi.org/10.1016/j.hepat.2024.102348>

To appear in: *Annals of Hepatology*

Received date: 13 December 2023
Accepted date: 29 April 2024

Please cite this article as: Dani R., Viza Patezaru-Banu, Natalia Riquelme-Arenilla, Victoria Alcala-Rodrigo, Ana-Mariana Flores, Romelia Barrio, Aida Medeiros-Morales, Leonardo Sierra, Bohrer-Saberi, Longitudinal health-related quality of life and associated factors in autoimmune liver diseases, *Annals of Hepatology* (2024), <https://doi.org/10.1016/j.hepat.2024.102348>

This is a PDF of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability. This version will undergo additional copyediting, typesetting, and review before it is published in its final form. As such, the version shown here may differ from the final published version. Features such as Article Status and Article History will not be present in the final version. Some features, such as the article's title, will be present in the final version, but may not be present in this version. Some features, such as the article's title, will be present in the final version, but may not be present in this version. Some features, such as the article's title, will be present in the final version, but may not be present in this version.

© 2024 Spanish Association of Gastroenterology and Hepatology (AEGHE). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC-BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Journal of Infection (2012) 65(2), 255–262

Copyright © 2012 Cambridge University Press
 Printed in the United Kingdom
 All rights reserved
 doi:10.1017/S0950268811002052

Communicable diseases and Immunology

Annals of Hygiene

Journal homepage: journals.cambridge.org/hyg

Original article

Primary biliary cholangitis has the worst quality of life indicators among the autoimmune liver diseases of the United States cohort

Isabelle Serey¹, Françoise Arlet², Marc-Aurèle Trépo³, Marc-André Nadeau⁴, Nadia Riqui⁵, Romyla Barakat⁶, Clotilde Gagné⁷, Ali Modica-Merzouk⁸, Benjamin Séguin⁹, Yves Fassinthaler¹⁰, Ann Kuper¹¹

¹Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ²Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ³Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁴Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁵Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁶Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁷Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁸Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁹Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ¹⁰Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; ¹¹Department of Hepatology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

ARTICLE INFO

Abstract

Background: Autoimmune liver diseases (ALD) are heterogeneous liver diseases (often with hepatic immune system (HIS) dysfunction) that encompass primary biliary cholangitis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), and autoimmune cholangitis (ACh). The aim of this study was to compare the quality of life (QoL) of patients with ALD to that of the general population and to other autoimmune diseases (AD). **Methods:** We conducted a cross-sectional study of 100 patients with ALD, 100 patients with AD, and 100 patients with PSC. The QoL was assessed using the EuroQol-5D (EQ-5D) and the Short-Form 36 (SF-36) questionnaires. The results were compared with the general population and with other AD. **Results:** The QoL of patients with ALD was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with PBC was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with AIH was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with PSC was significantly lower than that of the general population and other AD. **Conclusion:** PBC has the worst QoL among the ALD. **Keywords:** Autoimmune liver diseases, quality of life, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune cholangitis.

INTRODUCTION

Autoimmune liver diseases (ALD) encompass a group of heterogeneous autoimmune inflammatory conditions of the liver. The most common ALD are primary biliary cholangitis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), and autoimmune cholangitis (ACh). The aim of this study was to compare the quality of life (QoL) of patients with ALD to that of the general population and to other autoimmune diseases (AD). We conducted a cross-sectional study of 100 patients with ALD, 100 patients with AD, and 100 patients with PSC. The QoL was assessed using the EuroQol-5D (EQ-5D) and the Short-Form 36 (SF-36) questionnaires. The results were compared with the general population and with other AD. The QoL of patients with ALD was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with PBC was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with AIH was significantly lower than that of the general population and other AD. The QoL of patients with PSC was significantly lower than that of the general population and other AD. Conclusion: PBC has the worst QoL among the ALD. Keywords: Autoimmune liver diseases, quality of life, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune cholangitis.

[illegible][illegible]